

Étude Histopathogénique des Tumeurs de la Rétine à propos de deux cas de neuroblastomes

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le Vendredi 29 mai 1942

PAR

PIERRE GÉVAUDAN

né le 25 juillet 1915 à Sète (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	MM. DÉJEAN, <i>professeur, président</i>	<i>Assesseurs</i>
	BAUMEL, <i>professeur.</i>	
	LAUX, <i>professeur</i>	
	HARANT, <i>agrégé</i>	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

ETUDE HISTO-PATHOGENIQUE DES TUMEURS
DE LA RETINE
A PROPOS DE DEUX CAS DE NEUROBLASTOMES

Étude Histopathogénique des Tumeurs de la Rétine à propos de deux cas de neuroblastomes

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le Vendredi 29 mai 1942

PAR

PIERRE GÉVAUDAN
né le 25 juillet 1915 à Sète (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	MM. DÉJEAN, <i>professeur, président</i>	<i>Assesseurs</i>
	BAUMEL, <i>professeur.</i>	
	LAUX, <i>professeur</i>	
	HARANT, <i>agrégé</i>	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	{ L. RIMBAUD.
	{ GIRAUD, doyen.
	{ MASSABUAU, ass.
	{ RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doyen. hon.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	TERRACOL.

Charges de cours:

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIEILLE, VIREs, BOSc, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

Chimie	MM. MONNIER, agrégé.	Clinique de la	MM.
Microbiologie	CARRERE, agrégé.	tuberculose	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir.	MOURGUE.
Pharmacologie	HARANT, agrégé.		MOLINES, agr.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.	—	TRUC, agrégé.
—	BERT, agrégé.	Chir. experim.	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér.	ROUX, agrégé.
Clin. des mal.		Accouchements	CADERAS
contagieuses.	JANBON, profes.		DE KERLEAU, agr.
		Stomatologie	FERRIER d ^r en méd.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. P. RIMBAUD.	Chirurgie	MM. MOURGUE.
—	BOUCOMONT.		MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, ch. d'agr.	—	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie	CARRERE.	Accouchements	CADERAS
Hist. nat. méd.	HARANT.		DE KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. DÉJEAN, prof., présid.	HARANT, agrégé
BAUMEL, professeur.	MM. LAUX professeur



IN MEMORIAM

A MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS DE PARENTE ET DE CŒUR

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEJEAN

PROFESSEUR D'OPHTALMOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand honneur
de présider notre thèse.*

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMEL

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUX

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ HARANT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

AVANT-PROPOS

Il est pour nous un devoir agréable, c'est celui de remercier tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

Nous exprimons tout particulièrement notre reconnaissance à Monsieur le Professeur DÉJEAN, qui nous a fait le très grand honneur de nous accueillir comme assistant dans son Service, qui nous a donné ce sujet de thèse, en a dirigé la rédaction et accepté la présidence.

A Monsieur le Professeur BAUMEL, dont nous n'oublierons jamais le fructueux enseignement.

A Monsieur le Professeur LAUX, dont la clarté de ses leçons en faisait pour nous un plaisir.

A Monsieur le Professeur agrégé HARANT, qui nous a tant prodigué d'enseignements utiles.

Nous ne saurions oublier Monsieur le Docteur GUIBERT, qui a grandement contribué à l'élaboration de ce travail.

Nous tenons également à dire toute notre reconnaissance à nos Maîtres de l'hôpital de Sète.

A mon beau-père le Docteur DOLLARD, Médecin-chef de la Clinique mixte, dont la tendresse et la bonté familiale ont grandement contribué à nous faire surmonter les difficultés de la vie, que ce travail soit un faible gage de notre affection.

A Monsieur le Docteur RICARD, Chirurgien-chef de l'hôpital, qui nous a accueilli paternellement dans son service et

nous a prodigué inlassablement de précieux conseils, que ceci soit pour lui un témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur CADILHAC, Médecin-chef de l'hôpital, dont le sens clinique averti a su guider nos premiers pas dans le dédale de la pratique médicale.

A Monsieur le Docteur GUIRAUDEN, Médecin-chef de la Maternité, qui nous a toujours prodigué avec sympathie, des conseils éclairés.

A Monsieur le Docteur BOREL, médecin-adjoint de l'Hôpital, à qui nous exprimons notre déférente amitié et que nous remercions pour son enseignement médical et philosophique.

A Monsieur le Docteur SOULIÉ, Chirurgien-adjoint de l'Hôpital, dont le dévouement n'a d'égal que sa simplicité. Nous serions heureux de toujours suivre un tel exemple.

A Monsieur le Docteur LINARÈS, dont le souvenir restera ineffaçable dans notre mémoire.

Enfin nous sommes heureux de rappeler les délicieux moments passés avec nos camarades au cours de notre vie d'internat.

ETUDE HISTO-PATHOGENIQUE DES TUMEURS
DE LA RETINE
A PROPOS DE DEUX CAS DE NEUROBLASTOMES

INTRODUCTION

C'est à propos de deux nouveaux cas de gliomes avec récidive, que notre Maître, le Professeur DÉJEAN nous suggéra l'idée de notre thèse, avec ce titre: *Etude histo-pathogénique des tumeurs de la rétine à propos de deux cas de neuroblastomes*, désignant ainsi certaines tumeurs de la rétine que l'on appelle encore généralement gliomes.

Ces dernières années, diverses classifications histologique des tumeurs de la rétine ont été proposées. Cependant il ne semble pas que les auteurs se soient attachés à montrer l'origine dysembryoneuroplasique de ces tumeurs. Cependant la rétine est un prolongement externe du névraxe. On peut concevoir qu'elle se comportera vis-à-vis du cancer comme le tissu nerveux lui-même d'où elle est issue.

Au lieu de chercher à compliquer la nomenclature de ces tumeurs en les classant à part de toutes les autres néoplasies nerveuses, il nous paraît plus simple et plus logique de les intégrer dans le cadre général des tumeurs nerveuses. Ainsi il est facile de rapprocher leurs diverses variétés des dysplasies dérivées du névraxe primitif et d'y reconnaître des neuroblastomes, des neurospongiomes et des épendymomes.

Les neuroblastomes qui nous intéressent plus particuliè-

rement ici, présentent des éléments cellulaires comparables aux neuroblastes du neurosponge primitif. C'est en étudiant l'embryologie normale du tube neural et de la rétine, et en lui comparant ensuite l'étude anatomopathologique du neuroblastome, que nous montrerons l'identification de ces tumeurs. Il en est de même des autres tumeurs de la rétine, nous voulons parler des neurospongiomes et des épendymomes.

Dès 1935, notre Maître désignait sous ce nom, les tumeurs de la rétine qui se forment aux dépens des cellules épendymaires primitives et qui tendent à reproduire des formations épendymaires dans le tissu néo-formé (rosettes de Wintersteiner).

Les neuroblastomes sont des tumeurs pouvant reproduire des formes cellulaires nerveuses et embryonnaires des neurones primordiaux ou neuroblastes. Nous montrerons au cours de notre travail que ces tumeurs sont identiques à celles décrites hors de la rétine. En ce qui concerne les neurospongiomes, on peut les retrouver dans de nombreux territoires du névraxe. Ils apparaissent avec une grande fréquence dans le cervelet et dans le tissu nerveux sympathique, ils présentent des caractères généraux communs. Leur forme anatomopathologique est identiquement la même comme l'ont bien montré ROUSSY et OBERLING.

Ces formes tumorales ne peuvent s'expliquer dans le tissu rétinien que si l'on se rapporte à la formation primitive de la rétine et du tube neural primitif. D'autre part, ces tumeurs possèdent des caractères évolutifs analogues, mais nous n'insisterons pas sur ces derniers, car ils ont été exposés dans de nombreux travaux.

HISTORIQUE

L'étude et l'identification histopathogénique des tumeurs de la rétine est relativement récente. Les premières descriptions cliniques furent faites par HEY en 1803 et WARPROF en 1809. C'est ce dernier qui fit une étude très minutieuse du *Fongus hématodès oculi*. Il remarqua l'évolution de la tumeur, avec la perte de la vision, et l'envahissement ultérieur de la cavité orbitaire et du crâne. Toutefois les rudimentaires techniques histologiques de cette époque, ne permirent pas de faire d'études microscopiques.

LAENNEC comparant l'aspect de la tumeur à la substance cérébrale leur donna le nom d'encéphaloïdes. A cette époque là, tous les auteurs n'étaient pas d'accord sur le point de départ de la tumeur. Pour les uns, elle était d'origine rétiniennne, pour les autres, elle pouvait provenir d'une toute autre partie de l'œil.

LANGEBECK en 1836, crut pouvoir comparer la structure de la tumeur à celle de la rétine. De même ROBIN en 1855 décrivit ces néoformations, comme des hyperplasies de la couche granuleuse de la rétine.

En 1864, VIRCHOW déjà éminent histologiste, donna des descriptions microscopiques de ces tumeurs. Toutefois, soit que les cas étudiés fussent particuliers, soit que la technique fut insuffisante, VIRCHOW assimila les tumeurs de la rétine aux gliomes du cerveau. Bien que ses idées ne fussent

pas partagées par tous, sa grande autorité en la matière, fit que le terme fut consacré, et prévaut encore à tort de nos jours.

Certains auteurs, MAWAS en particulier, s'élèvent contre cette terminologie et demandent la suppression pure et simple du terme de gliome pour désigner généralement les tumeurs de la rétine.

De fait, les gliomes vrais sont excessivement rares; leur existence a été démontrée par notre Maître le Professeur DÉJEAN au cours de ses travaux parmi lesquels il publia un cas d'astrocystome vrai chez un adulte.

Après VIRCHOW, VON GRAFFE donna une classification des tumeurs intra-oculaires. Ses vues étaient les mêmes que celles de KNAPP quant à la malignité de ces tumeurs.

En 1869 IVANOFF crut devoir les classer dans la catégorie des sarcomes, et cela après la constatation des manchons périvasculaires.

De même en 1889, GAMA PINTO persista et fit la même classification, bien qu'il eût constaté la présence d'éléments épithélioïdes sur les coupes étudiées. Pour LAGRANGE, il existait des tumeurs sarcomateuses, d'autres gliomateuses.

Simon FLEXNER en 1891, ayant constaté la présence dans ces tumeurs de formes et de dispositions cellulaires analogues à celles que l'on observe dans l'épithélium neural, leur donna le nom de neuroépithéliomes.

En 1906, LAGRANGE fit une autre classification où il prévoyait déjà deux sortes de néoformations, celles d'abord qui provenaient du tissu mésodermique périvasculaire, qu'il plaçait dans la catégorie des sarcomes; celles-ci étaient les plus nombreuses; ensuite celles procédant des cellules épithéliales nerveuses.

En 1922 et 1924, MAWAS présenta divers travaux d'où il

ressortait que les tumeurs rétiniennes étaient surtout constituées par des cellules épithéliales de la rétine.

En 1923, REDSLOB conclut que les gliomes observés chez les enfants sont composés de cellules appartenant à un certain stade dans l'embryogénèse du système nerveux central.

En 1935, notre Maître, dans différents travaux, montra comment les cellules primordiales du tube neural participaient à la formation de ces tumeurs faussement dénommées gliomes. Il montra d'ailleurs le premier que les gliomes vrais de la rétine pouvaient exister à titre rarissime chez les adultes.

OBSERVATION I

R. L..., 5 ans.

Vient consulter le 6 février 1942 pour récurrence de tumeur rétinienne de l'orbite gauche.

En 1939 l'enfant a présenté à son œil droit les symptômes du gliome de la rétine: perte progressive de la vision, reflet « d'œil de chat amaurotique » et hypertonic du globe. Ce premier œil a été énucléé.

En septembre 1941 l'œil gauche a présenté les mêmes symptômes que l'œil droit. Ce deuxième œil a été énucléé par le docteur ROCHER, l'étude histologique de la tumeur a montré que l'on était en présence d'une neuroblastome.

Les suites ont été normales jusqu'au 15 décembre 1941. A cette date, les parents ont remarqué dans l'orbite gauche, la présence d'une excroissance anormale. L'enfant est amené à notre consultation et l'on pose le diagnostic de récurrence de la tumeur rétinienne.

L'enfant présente une excellente santé, on ne relève dans ses antécédents aucune affection notoire.

Du côté des parents on relève chez son grand père paternel un cancer du foie.

A l'examen on remarque une petite saillie rouge très vascularisée de la grosseur d'un pois; dans la cavité d'énucléation de l'orbite gauche. La tumeur est dure et assez mo-

bile bien qu'elle se prolonge vers la partie profonde de l'orbite.

L'intervention est pratiquée: exentération sous-périostée de l'orbite et ablation de tout son contenu jusqu'au sommet qui est détaché au galvano cautère.

Par la suite on pratique un traitement par le radium comme suit:

Du 11 au 23 janvier 2 mmg. Ra filtre Pt et Au;

Du 23 au 25 janvier 5 mmg. Pt et Au;

Du 25 au 31 janvier 2 tubes de 2 mmg. Ra filtre Pt et Au.

Le résultat paraît bon.

Grâce à l'amabilité du docteur ROUHER nous avons pu obtenir les diverses coupes de la tumeur.

OBSERVATION II

P. R... âgé de 10 ans, écolier.

Vient consulter le 20 mars 1942 pour récurrence de tumeur rétinienne dans l'orbite gauche.

Un an auparavant, c'est-à-dire en février 1941 l'œil gauche a présenté les symptômes du gliome de la rétine: perte progressive de la vision, reflet « d'œil de chat amaurotique » et hypertonie du globe.

L'œil est énucléé le 19 avril 1941 par le docteur PHAM, l'examen histologique pratiqué dans un laboratoire conclut à l'existence d'un rétinoblastome suivant la nomenclature de MAWAS.

Les suites de l'opération ont été normales jusqu'au 5 mars 1942. A cette date, les parents remarquent dans l'orbite gauche, la présence d'un bourrelet anormal. Dans les jours suivants ce bourrelet augmente de volume et le Docteur PHAM consulté conclut à une récurrence de la tumeur enlevée.

L'enfant est grand fort, bien développé et de bonne santé habituelle. Comme antécédents, on nous signale la rougeole à 2 ans une bronchite à 8 ans, l'œil gauche aurait présenté du strabisme divergeant depuis l'âge de 5 ans; était-ce déjà une manifestation de la tumeur rétinienne ? Les parents le croient, mais c'est peu probable, étant donné la rapidité habituelle de l'évolution de ces néoplasmes. D'autre part l'âge de 9 ans est anormalement tardif.

Chez les parents il n'y a guère à signaler que la myopie dans la famille du père.

A l'examen nous remarquerons une saillie rosée dans la cavité d'énucléation de l'orbite gauche. La conjonctive n'y adhère point et n'est pas ulcérée. La tumeur est assez dure et résistante au toucher; elle forme un noyau unique, relativement mobile se prolongeant vers la profondeur apficale.

L'intervention est pratiquée le 21 mars: exentération sous-périostée de l'orbite et ablation de tout son contenu jusqu'au sommet qui est détaché au galvano-cautère. La cavité est comblée par la peau des paupières attirée et suturée dans la cavité.

La tumeur forme une masse allongée qui paraît entièrement circonscrite par cette exsérèse. Néanmoins, par précautions on fait subir à l'enfant une série de séances de radiothérapie sur le sommet de l'orbite.

Les suites ont été normales.

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

La structure histologique du neuroblastome ne peut être comprise que si nous remontons à la source embryologique. L'étude histologique du tube neural primitif nous explique la possibilité de formations telles que les neuroblastomes, dans le cerveau, le cervelet, le système nerveux sympathique et le prolongement externe du névraxe qui constitue l'appareil visuel.

a) Histologie du tube neural primitif.

Le système cérébrospinal procède de l'ectoderme dorsal embryonnaire. Il apparaît au début comme une gouttière dont les bords se replient et se soudent pour former un tube qui s'isole ensuite de l'ectoderme primitif. C'est le tube neural.

Le tube neural primitif est formé d'abord par une seule couche de cellules cylindriques c'est le neuroépithélium germinatif de His; il est limité en dehors par les membranes basales de cellules cylindriques; leur union constitue la limitante interne qui circonscrit la cavité épendymaire; ou les ventricules cérébraux qui n'en sont qu'une expansion.

Ces cellules germinatives, entrent fréquemment en mitose. Au cours de ces phénomènes mitotiques certaines cellules restent sur place: ce sont les cellules germinatives de His, les autres éléments émigrent vers la périphérie, tout en

conservant encore des connexions par de minces prolongements avec la limitante interne et la limitante externe.

Ces cellules ont une disposition radiaire autour du tube. Elles s'engrenent les unes dans les autres et leurs noyaux sont disposés à des distances plus ou moins grandes de la lumière neurale.

A ce stade encore, le tube neural n'est formé que d'une seule couche de cellules.

Les cellules formant cette palissade radiaire autour du tube neural se multiplient précocement, pour donner naissance, à des éléments globuleux, munis de prolongements qui s'anastomosent entre eux pour former un syncytium réticulé. Ces nouvelles cellules sont des spongioblastes. Elles forment par l'enchevêtrement de leurs anastomoses le neurosponge de His, générateur de la névroglie et de toutes les cellules névrogliales.

Par suite, des cellules sans anastomose, s'isolent dans ce réseau ce sont les neuroblastes, générateurs de toutes les cellules nerveuses.

A ce stade, le tube neural est formé par trois éléments cellulaires: des cellules germinatives cylindriques, des neuroblastes, des spongioblastes.

Les cellules germinatives entourant le tube neural, possèdent un pôle interne cilié et une extrémité externe effilée en un prolongement qui s'anastomose avec les spongioblastes. Plus en dehors on trouve une couche riche en noyaux. Cette couche est formée par des spongioblastes dont les prolongements forment le neurosponge. Enfin, à la périphérie, une nouvelle couche pauvre en noyaux est constituée par les prolongements des cellules de la couche précédente.

Les cellules bordant la cavité neurale, ou épendymoblastes, donneront plus tard des épendymocytes. Les neuroblas-

tes donneront naissance aux cellules nerveuses. Les spongioblastes formeront les cellules névrogliales.

b) Histogénèse normale de la rétine.

Dans ce chapitre, nous ne ferons que donner un résumé des travaux de notre Maître sur l'histogénèse de la rétine.

La rétine est un îlot de substance cérébrale; la paroi de la vésicule optique est un prolongement de la paroi du tube neural primitif et leur structure est identique. La continuité des parois cérébrales et vésiculaire est manifeste et la cavité épendymaire communique largement avec la cavité oculaire primitive. Une coupe passant par l'une et par l'autre de ces parois montre la disposition suivante:

Une zone privée de noyaux, c'est la bordure marginale du névraxe; elle correspond à l'extrémité anucléée des cellules susjacentes; on y observe parfois une striation due aux lignes de séparations des éléments cellulaires. Les mitoses y sont peu nombreuses.

Ensuite une zone riche en noyaux, c'est la couche enveloppante où se trouvent réunis les deux genres de cellules germinatives de tout le système nerveux:

1° Les neuroblastes germes des cellules nerveuses.

2° Les spongioblastes qui donnent naissance au tissu de soutien, aux cellules névrogliales et à leurs prolongements.

Cette description correspond à ce que notre Maître appelle le stade unistratifié ou neuroépithélial de la rétine.

Ce bref aperçu embryologique nous montre que dans les premières semaines de l'embryon la rétine et le système nerveux primitif sont exactement identiques.

Nous verrons au cours de notre travail combien cette notion embryogénique est féconde lorsqu'on veut expliquer la formation de certaines tumeurs de la rétine.

Eymbryogénèse des tumeur de la rétine.

Il ressort de notre étude précédente que la rétine est essentiellement formée par du tissu nerveux. Les vaisseaux sanguins lui apportent seulement quelques traînces de tissu mésodermique. Les tumeurs mésodermiques de la rétine n'existent pas, bien que l'on ait cru à leur possibilité jusqu'à l'époque de LAGRANGE.

A l'heure actuelle, l'origine épithéliale de ces tumeurs est démontrée:

Le cancer de la rétine des jeunes enfants est un dysembryome néoplasique pouvant reproduire les diverses étapes embryologiques des cellules qui la composent. On peut avoir affaire à un neuroépithéliome si elles reproduisent l'épithélium primitif qui borde la cavité épendymaire, à un neurospongiome (REDSLOB) si elles donnent l'image du neurosponge qui entoure ce même canal, à un rétinoeytome (MAWAS) si les cellules qui le forment sont déjà différenciées en neurones rétinien. Enfin, on peut rencontrer des tumeurs complexes représentant toutes sortes de dérivés du neuroépithélium primitif (Professeur DÉJEAN).

Grâce à ces notions embryologiques l'histogénèse des tumeurs de la rétine apparaît clairement. C'est la couche germinative de His qui est le point de départ des néoformations de la rétine.

Le neuroépithélium primitif est doué d'une fertilité extrême et d'un potentiel formatif très varié, puisque toutes les cellules nerveuses de l'organisme en dérivent. Comme ces tumeurs sont des dysembryoplasies, leurs cellules reproduiront les divers éléments qui apparaissent au cours du développement de la rétine.

La lignée cellulaire qui participe à la formation de la tumeur, s'arrête dans son évolution. Les cellules au lieu de

se transformer en éléments adultes, continuent à produire d'autres cellules semblables à la première. Cet arrêt évolutif est une dysembryoplasie dont la pathogénie est obscure comme toutes les causes qui font naître le cancer.

CLASSIFICATIONS DES TUMEURS DE LA RÉTINE

Trois sortes de cellules constituent le tube neural primitif. Chacune d'elles pourra engendrer une forme tumorale. Il en résulte que nous pourrions avoir :

1° *Ependymoblastomes.*

Tumeurs caractérisées par la formation de cavités épendymaires embryonnaires;

2° *Spongioblastomes.*

Tumeurs caractérisées par la reconstitution du neurosponge primitif.

3° *Neuroblastomes*

Tumeurs essentiellement formées par des neuroblastes du neurosponge primitif.

4° *Neuro-épithéliomes*

Tumeurs complexes pouvant reproduire les trois sortes d'éléments cellulaires.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES NEUROBLASTOMES

Au cours de notre travail, nous n'étudierons que les neuroblastomes. Nous présenterons les microphotographies de deux nouveaux cas et d'une récive.

Ces tumeurs correspondent aux rétinocytomes sans stéphanocytes de Mawas, pour REDSLOB ce sont des neurospongiomes. Nous montrerons pourquoi le terme de neuroblastome doit être préféré.

Depuis longtemps, nous avons été frappé par le caractère anormal des cellules de ces prétendus gliomes de la rétine, gliomes sans névroglies et sans véritables cellules gliales. Les cellules qui forment les cancers de la rétine juvénile n'ont point l'aspect de cellules de soutien, mais de cellules nerveuses. Elles ressemblent aux cellules de la couche des grains et des gliocytes. Et l'étude que nous avons faite nous a permis de les assimiler, en effet, à des éléments de souche nerveuse, aux cellules-mères de toutes les cellules nerveuses: les neuroblastes.

Les neuroblastomes sont formés de petits éléments cellulaires très pauvres en cytoplasme et tassés les uns contre les autres.

Ces cellules paraissent pourtant s'organiser autour des parois vasculaires. Les éléments les plus proches des vaisseaux sont très chromatophiles tandis que ceux de la périphérie prennent très peu les colorants. Au faible grossissement la tumeur est constituée par des plages hyperchromiques entourant les vaisseaux, et séparées entre elles par des zones décolorées.

Au fort grossissement, on voit de petites cellules rondes semblables aux lymphocytes ou aux cellules des sarcomes

lymphoïdes. Ces éléments peuvent envahir la lumière vasculaire. Ce sont de telles images qui les avaient fait décrire sous le nom d'angiosarcomes tubulés.

Leur ressemblance avec les tumeurs du cervelet des jeunes enfants explique que RESLOB les ait désignées du même nom de neurospongiomes.

Cependant dans les microphotographies que nous donnerons ci-dessous, on pourra bien se rendre compte que la tumeur ne ressemble pas au neurosponge primitif, mais contient plutôt des cellules de la lignée nerveuse que le neurosponge enferme dans ses mailles.

On ne retrouve pas la formation fibrillaire caractéristique du neurosponge. Les éléments constituant la tumeur ne sont pas des spongioblastes.

Nous sommes en présence de cellules isolées sans prolongement comme celles que l'on retrouve dans les mailles du neurosponge.

Ces éléments sont sans aucun doute, des neuroblastes. Les spongioblastes ne peuvent pas fournir de tels éléments cellulaires. Ces néoformations sont bien constituées par les cellules mères des futurs neurones, la tumeur mérite donc le nom de neuroblastome mieux approprié à la qualité de ses cellules.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE (1)

ETUDE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR N° 1

L'examen histologique de la tumeur oculaire montre que l'on a affaire à une prolifération très active et désordonnée de cellules de petites dimensions, arrondies, pauvres, en cytoplasme, et munies au contraire d'un gros noyau très polymorphe, généralement doué d'une grande chromophilie parce qu'il comporte une poussière chromatinienne très colorable. Il est souvent en division directe et indirecte atypique et il n'est pas rare d'observer des formes monstrueuses constituées par des agrégats de noyaux ou bien par des formes nucléaires dégénératives.

Ces cellules néoplasiques, très étroitement tassées les unes contre les autres, de telle sorte que leurs limites cytoplasmiques sont difficiles à voir, sont disposées en manchons autour des cavités vasculaires (fig. I et II) réalisant ainsi un aspect périthélial caractéristique.

Ces territoires néoplasiques à disposition péri-vasculaire alternent avec des plages cellulaires à divers degrés de nécrose.

(1) Due à l'obligeance du Docteur H.-L. GUIBERT, Chef de Laboratoire des Cliniques à la Faculté de Médecine.

Il convient de noter que ni les colorations usuelles à l'hématéine-éosine-orange ni la coloration trichromique de Masson, ni celle de Mallory à l'hématoxyline phosphotungstique, ne nous ont pas permis de mettre en évidence, entre les cellules néoplasiques, un feutrage fibrillaire quelconque.

On y distingue bien de rares fibrilles collagènes se différenciant nettement par le bleu d'aniline dans le trichrome de Masson, ou bien par le picro-noir-naphtol dans la coloration de Curtis, mais elles représentent des vestiges du « paléo-stroma » au sens de GRYNFELT, c'est-à-dire des fibrilles collagènes du stroma préformé à la néoplasie.

Ces faisceaux de fibres collagènes comportent des grains de pigment que la réaction positive de Fontana permet d'identifier à des grains de pigment mélanique; il est rare d'en observer dans le cytoplasme des cellules néoplasiques.

À la périphérie de la masse tumorale, on distingue des signes histologiques indiscutables, du pouvoir infiltrant de ses éléments constitutifs; on voit très nettement ces derniers occuper certaines lumières vasculaires lymphatiques et sanguines (fig. III) ou encore s'insinuer à travers les faisceaux conjonctifs de la paroi oculaire elle-même: ce sont là des signes évidents de malignité.

En résumé, la structure histologique des éléments cellulaires en prolifération anormale, leur disposition périthéliale, l'absence de formations en rosettes et de réseau fibrillaire inter-cellulaire, permettent de classer cette néoplasie oculaire, dont les caractères histologiques de malignité sont évidents, parmi les *neuroblastomes*.



FIG. I. — Disposition périthéliale des travées néoplasiques: en *a, b, c, d, e, f*, vaisseaux sanguins autour desquels sont rangés les neuroblastes; *g, h*, zones en voie de nécrose.

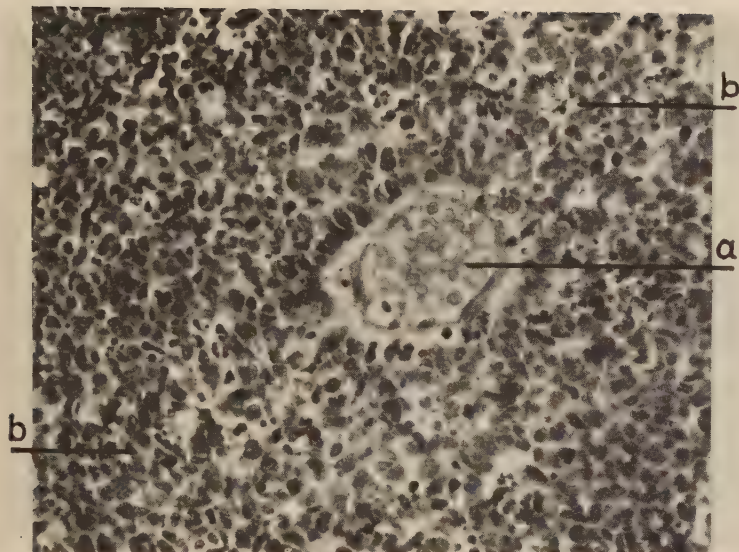


FIG. II. — Une formation périthéliale à plus fort grossissement:
en *a*, vaisseau sanguin gorgé de globules rouges; *b*, neuroblastes.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE LA RÉCIDIVE DE LA TUMEUR PRÉCÉDENTE SUR LE NERF OPTIQUE

L'examen histologique des fragments montre que l'on se trouve bien en présence d'une prolifération désordonnée et infiltrante d'éléments de petite taille, à noyau arrondi ou ovalaire, à cytoplasme acidophile très réduit. A côté de boyaux cellulaires bien colorés, on en distingue d'autres dont les éléments cellulaires constitutifs sont à des stades divers de nécrobiose (fig. IV).

Il en résulte que le tissu du nerf optique est à peu près inexistant et que le fragment tissulaire considéré est constitué par des travées de cellules néoplasiques alternant avec des zones cellulaires nécrosées.

Par ces divers caractères structuraux, cette néoplasie reproduit l'aspect histologique de la tumeur primitive; cependant on ne retrouve pas ici l'aspect périthélial, il n'y a pas non plus trace de pigment mélanique; par contre, les signes d'essaimage sont particulièrement évidents.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE LA DEUXIÈME TUMEUR

L'examen histologique a porté sur une tranche de section totale de la masse tissulaire. On se trouve en présence d'une prolifération anarchique et très active de petites cellules à noyau hyperchromique et disposées le plus souvent autour de vaisseaux sanguins. Ces éléments sont, souvent, en nécrobiose et ainsi la masse tumorale est constituée par des territoires tumoraux hyperchromiques (ce sont ceux qui sont en hyperactivité) et par des zones assez incolores parce

qu'elles sont nécrosées. Nous n'avons pas observé de formations en rosettes. C'est l'architecture périthéliale qui domine. Il semble donc que l'on ait affaire à un neuroblastome. Ce qu'il convient de souligner c'est la tendance infiltrante que présentent les éléments tumoraux, en effet, on les voit essaimer dans le stroma conjonctivo-vasculaire (fig. V).

Toutefois des acini glandulaires qui font partie de la masse tissulaire ne sont pas envahis.

CONSIDÉRATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES

I. — L'examen histopathologique de la tumeur primitive et de la récive qui font l'objet du cas 1, appellent certaines remarques.

a) La structure de la tumeur primitive reproduit exactement celle que Monsieur le Professeur DÉJEAN a étudié dans son travail sur les kystes et épendymomes de la rétine; c'est ainsi, notamment, que nos microphotographies I et II sont exactement comparables aux figures 13 et 14 données par cet auteur. D'autre part, nous faisons nôtres les conclusions auxquelles le Professeur DÉJEAN a abouti et pensons que la dénomination de « neuroblastome » convient mieux à ce genre de tumeur, que celle de neurospongiome.

b) Nous désirons également attirer l'attention sur la présence dans la tumeur primitive, de pigment mélanique. Une étude attentive des éléments cellulaires qui sont pourvus de granulations mélaniques permet de se rendre compte que ce sont les cellules pigmentées de la choroïde qui sont mêlées aux cellules néoplasiques d'origine rétinienne, sans que ces mélanoblastes choroïdiens participent en rien au processus néoplasique proprement dit.



FIG. III. — En *a*, lacune sanguine dont la lumière est obstruée par des agrégats de cellules néoplasiques en migration *b*; *c*, boyau néoplasique infiltrant le stroma conjonctif *d*.

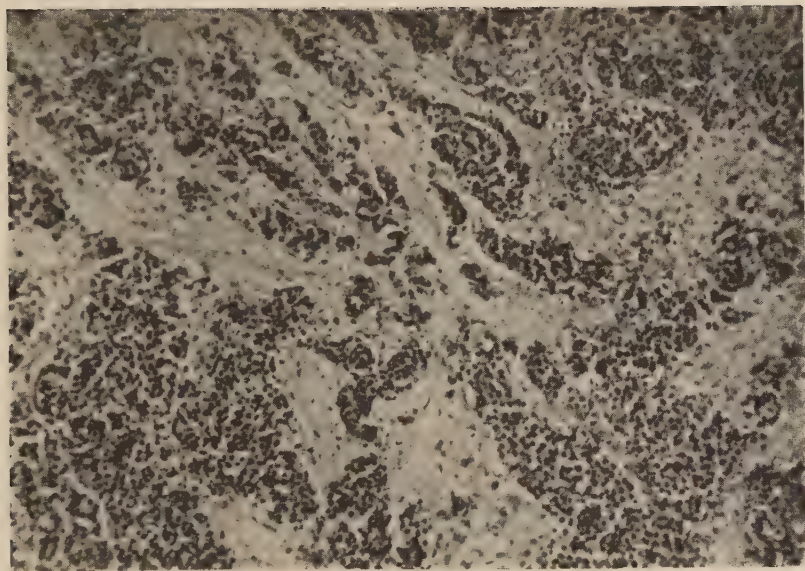


FIG. IV. — Métastase dans le nerf optique: absence de formations périthéliales, essaimage diffus des neuroblastes dans le tissu nerveux du nerf optique.

En d'autres termes, il ne s'agit pas d'un cancer mélanique de la choroïde, mais d'un cancer de la rétine tatoué de pigment choridien.

c) Et d'ailleurs, ce qui le démontre bien, c'est que la récurrence au niveau du nerf optique ne comporte pas de pigment mélanique; or, l'on sait que les récurrences ou les métastases des nævo-sarcomes de la choroïde son souvent plus riches en pigment mélanique que la tumeur primitive.

d) La structure histologique de la récurrence suggère encore cette remarque: on n'y constate pas la disposition périthéliale. Peut-être faut-il en voir la raison dans le fait que l'on a affaire ici à un foyer néoplasique secondaire, c'est-à-dire constitué par des fusées de cellules cancéreuses se propageant très irrégulièrement soit de proche en proche, soit par la voie des vaisseaux lymphatiques et sanguins et l'on n'ignore pas que les foyers secondaires ne reproduisent pas toujours la structure histologique de la tumeur initiale.

II. — Quant au neuroblastome qui fait l'objet du cas 2 (observation de M. le Professeur DÉJEAN), nous n'y insistons pas: en effet, sa structure est identique à celle du neuroblastome du cas 1 (disposition périthéliale alternant avec des zones de nécrose). En réalité, ce qui en fait son véritable intérêt, ce sont les signes histologiques importants de prolifération et surtout d'essaimage qu'il présente.

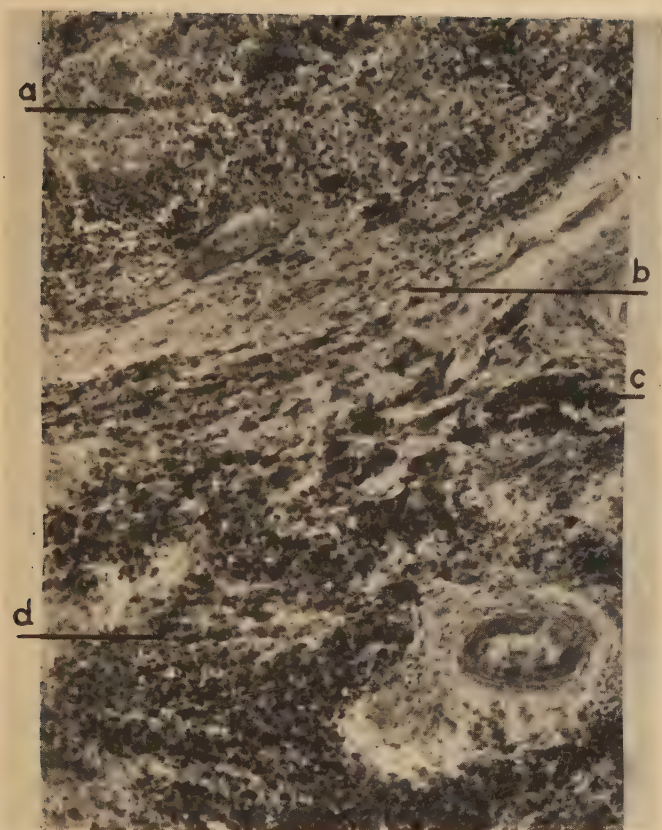


FIG. V. — La tumeur proprement dite est en *a*; ses éléments constitutifs progressent hors de ses limites en *b* et essaient dans le stroma conjonctivo-vasculaire ambiant en *c* et en *d* (1).

(1) Microphotos de A. HERBAÛT, préparateur technique au laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine (Professeur BAUMEL, Chef de Service).

CONCLUSIONS

Les tumeurs de la rétine infantile ne sont pas de vrais gliomes, comme l'ont montré de récents travaux. Elles représentent, comme toutes les formations dysembryoplasiques les diverses modalités du neuro-épithélium primitif et de ses dérivés, qui forment la rétine.

La structure de la rétine primitive ne diffère point de celle du névraxe embryonnaire, dont elle n'est qu'une simple expansion.

L'analyse histologique permet de retrouver dans les tumeurs de la rétine infantile les caractères des autres diverses néoplasies du système nerveux central: neuroblastomes, neurospongiomes, épendymoblastomes, neuro-épithéliomes, et, parfois véritables gliomes.

Deux nouvelles observations que nous présentons ici, étudiées au laboratoire, témoignent de l'exactitude de ces conceptions et doivent être rangées parmi les neuroblastomes, c'est-à-dire que ceux-ci représentent une prolifération anormale des neurones primitifs de la rétine.

Ainsi une étude plus attentive des prétendus « gliomes de la rétine » doit aboutir au démembrement de cette catégorie de tumeurs, qui devront s'intégrer dans le cadre général des tumeurs du système nerveux.

BIBLIOGRAPHIE

- BASOW. — Contribution à l'étude de l'histogénèse des tumeurs rétinienues. Thèse Strasbourg, Goeller, imp., 1934.
- BEAUMEL. — Contribution à l'étude du traitement des tumeurs de la rétine par les rayons X et le radium. Thèse Paris, 1924.
- CHALLIER. — Le pronostic du gliome de la rétine. Thèse Bordeaux, 1903.
- DÉJEAN. — Les tumeurs rétinienues du type cérébral. *Journ. Belge de Neurol. et de Psychiatrie*, n° 12, décembre 1935.
- Deux cas de tumeurs rétinienues polymorphes chez l'adulte. *Soc. Franç. d'Ophtalmologie*, 1936.
- La gliose intra-oculaire secondaire. *Arch. d'Oph.*, déc. 1935.
- Kystes et épendymomes. *Soc. d'Opht.*, 1936.
- DELIZE et CORNIL. — Considérations anatomiques sur le neuro-épithéliome rétinien. *Bull. S.F.O.*, mai 1924.
- LAGRANGE. — Traité des tumeurs de l'œil et des annexes, tome 1, page 598.
- Etude sur les tumeurs de l'œil et de l'orbite, 1893. •
- Encyclopédie française d'ophtalmologie, 1906, tome 6.
- Traité d'ophtalmologie, 1921, page 436.
- LAZARÉVITCH et MILIVOYE. — Les rétinocytomes malins. Thèse Paris, 1924.
- MARTHUS et FOVORY. — Tumeur de la rétine avec métastases multiples. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris*, 30, 1932, p. 237.
- MAWAS. — Les cancers de la rétine optique. *Bull. S.F.O.*, 37, 1924 page 512.
- Les types histologiques du rétinocytome et leur importance au point de vue du diagnostic. *Bull. S.F.O.*, mai 1924.
- A propos de la note de REDSLOB sur le neuroépithéliome gliomateux de la rétine. *Bull. As. Franç. et cancer*, 13, 1924.
- Recherches cytologiques sur le gliome de la rétine. *Bull. et Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 2, mai 1922
- Rétinocytomes dysembryoplasiques. *Bull. Soc. d'opht. de Paris*, 1922, page 198.

- Nouvelles recherches sur le gliôme de la rétine. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 2, sept. 1922.
- Les rétinocytomes des stéphanocytes. *Bull. de la Soc. Fr. d'Opht.*, 1924, p. 512.
- Les cancers de la rétine. *Bull. et Mém. de la Soc. Franç.*, 1924.
- MILIVOYE. — Les rétinocytomes malins. Paris, 1924.
- MORAX. — Cancer de l'appareil visuel. *Biblio. du cancer*, Gaston Doin, 1926.
- REDSLOB. — Histogénèse des tumeurs rétiniennes. *Bull. S.O. Paris*, mars 1934.
- Neuro-épithélioma gliomateux de la rétine et récidence. *Bull. et Mém. de la Soc. Franç. d'Opht.*, juin 1923.
- REDSLOB et MEYER. — Sur la difficulté du diagnostic clinique des tumeurs rétiniennes.
- TANSLEY. — La formation des rosettes de la rétine du rat. *Bull. S. Opht.*, 1933, page 321.
- VINCENT et STHUL. — Neuro-épithéliome de la rétine et du chiasma chez un enfant de 4 ans. *S. Radio-Méd. Franç.*, 18, 1930.
- WINSTERSTEIMER. — Les neuro-épithélioma de la rétine, 1897.
-

En ma qualité de Censeur de tout
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Etude histopathogénique des
tumeurs de la rétine, à propos de
deux nouveaux cas de neuroblas-
tomes.*

par M. Pierre GEVAUDAN,

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 6 mai 1942.

Le Professeur,
DEJEAN.

Vu :

Montpellier, le 7 mai 1942.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 7 mai 1942.

Le Recteur,
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées
comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approba-
tion ni improbation.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
